

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—59685

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup> 識別記号 庁内整理番号  
 C 07 D 471/10 6664—4C  
 498/10 7252—4C  
 // A 61 K 31/505 A B U 7169—4C  
 31/535 7169—4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)4月5日

発明の数 6  
 審査請求 未請求

(全 27 頁)

## ⑭ 新規なピペリジン誘導体およびその製造法

⑯ 特 願 昭57—169178

⑰ 出 願 昭57(1982)9月28日

⑱ 発 明 者 寺西正行  
 町田市成瀬台2—13—24

⑱ 発 明 者 小場瀬宏之  
 東京都目黒区目黒1—12—8

⑱ 発 明 者 高井春樹  
 川崎市多摩区高石210—13グリ  
 ーンハイツ百合ヶ丘401号

⑱ 発 明 者 周藤勝一

静岡県駿東郡長泉町納米里410  
 —1

⑱ 発 明 者 唐沢啓

静岡県駿東郡長泉町下長窪411  
 —3

⑱ 発 明 者 粕谷豊

川崎市幸区小向西町1の61

⑲ 出 願 人 協和醗酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1丁目6  
 番1号

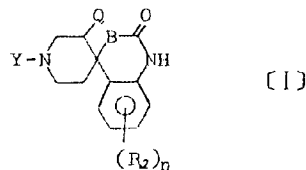
## 明 細 書



## 1. 発明の名称

新規なピペリジン誘導体およびその製造法

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 一般式〔1〕

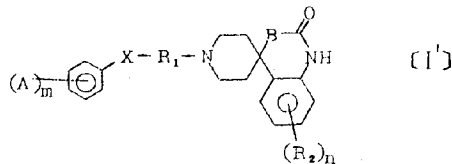


〔式中、YはR<sub>10</sub>または(A)<sub>m</sub>——で示される基である。R<sub>10</sub>はH、炭素原子1～3の低級アルキル基または置換もしくは非置換のベンジル基である。但しYが(A)<sub>m</sub>——のとき、QはHである。mは0または1～5の整数である。Aは水素、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、低級アルキニルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシル基、低級アル

コキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、スルファモイル基、モノもしくはジ(低級アルキル)アミノスルホニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、シアノ基またはトリフルオロメチル基である。mが2以上の場合、Aは同一もしくは異なるつた基であり、また2個のAが一体となつて低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。Xは酸素原子、イオウ原子、カルボニル基、ヒドロキシメチレン基またはメチレン基である。R<sub>1</sub>は炭素原子1～4個の直鎖アルキレン基または低級アルキル置換基を有する炭素原子1～4個の直鎖アルキレン基である。Qは水素、低級アルキル基、ハロゲンまたは水酸基あるいはその低級脂肪酸エステルである。nは0または1～4の整数である。R<sub>2</sub>は水素のヒドロキシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、ニトロ基またはアミノ基である。nが2以上の場合、

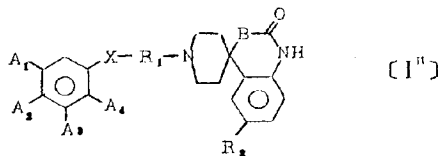
$R_2$  は同一もしくは異なつた基であり、また2個の $R_2$ が一体となつて低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。Bは $-NH-$ 、 $-N(R)-$  (Rは低級アルキルまたは置換あるいは非置換のフェニルである。)、または $-O-$ である。) で示されるビペリジン誘導体およびその酸付加塩。

## (2) 一般式〔I'〕



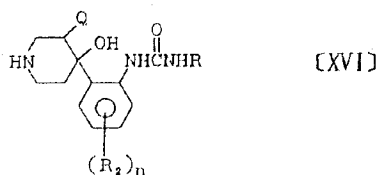
(式中、A、B、 $R_1$ 、 $R_2$ 、X、mおよびnは前記と同義である) で示されるビペリジン誘導体およびその酸付加塩。

## (3) 一般式〔I''〕



およびクロロ炭酸アルキルから選ばれる炭酸ハロゲン化物、炭酸ジエステルまたは $\alpha$ , $\alpha'$ -カルボニルジイミダゾールとを反応させて該ビペリジン誘導体を環化するか、あるいは該ビペリジン誘導体に低級アルキルイソシアネートまたは置換あるいは非置換のフェニルイソシアネートを反応させウレア化合物に導いたのち、酸処理することにより該ビペリジン誘導体を環化させることを特徴とする特許請求の範囲第4項記載の化合物の製造法。

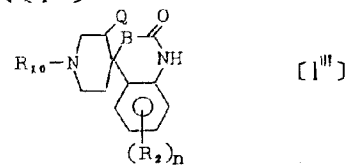
## (6) 一般式〔XVI〕



(式中、n、R、 $R_2$ 、Qは前記と同義である。) で示されるビペリジン誘導体を酸処理することにより環化させることを特徴とする特許請求の範囲第4項記載の化合物の製造法。

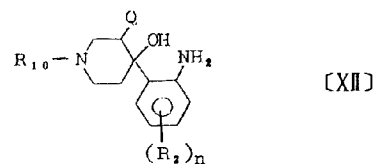
(式中、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ および $A_4$ は同一もしくは異なつた基であつて、Aと同義である。X、 $R_1$ 、 $R_2$ 、Bは前記と同義である。) で示される特許請求の範囲第2項記載の化合物。

## (4) 一般式〔I'''〕



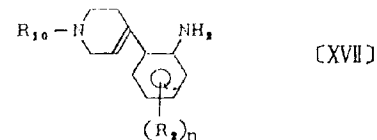
(式中、B、Q、 $R_2$ 、 $R_{10}$ およびnは前記と同義である) で示されるビペリジン誘導体およびその酸付加塩。

## (5) 一般式〔XII〕



(式中、 $R_{10}$ 、 $R_2$ 、nおよびQは前記と同義である。) で示されるビペリジン誘導体にホスゲン、トリクロロメチルクロロホルム、または

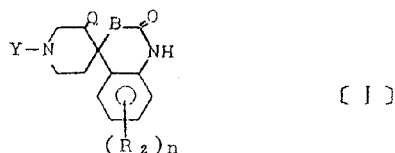
## (7) 一般式〔XVII〕



(式中、 $R_{10}$ 、 $R_2$ 、nは前記と同義である。) で示されるビペリジン誘導体を低級アルキル(メチル、エチルまたはプロピル)イソシアネートまたは置換あるいは非置換のフェニルイソシアネートを反応させウレア化合物に導いたのち、酸処理または塩析、臭素およびヨウ素から選ばれるハロゲンあるいはN-クロロコハク酸イミド(NCS)、N-ブロモコハク酸イミド(NBS)およびN-ヨードコハク酸イミド(NIS)から選ばれる一般に使用されるハロゲン化剤で処理することにより環化させることを特徴とする特許請求の範囲第4項記載の化合物の製造法。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式〔I〕



[ 式中、Yは $R_{10}$ または $(A)_m$ -- $X-R_1$ で示される基である。 $R_{10}$ はH、炭素原子1～3の低級アルキル基、またはメチル、メトキシ、ハロゲンもしくはニトロ基などで置換されたまたは非置換のベンジル基である。但しYが $(A)_m$ -- $X-R_1$ のとき、QはHである。mは0または1～5の整数である。Aは水素、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級ケニルオキシ基、低級アルキニルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、スルファモイル基、モノもしくはジ(低級アルキル)アミノスルホニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、シアノ基またはトリフルオロメチル基である。mが2以上の場合、Aは同一もしくは異なった基であり、また2個のA

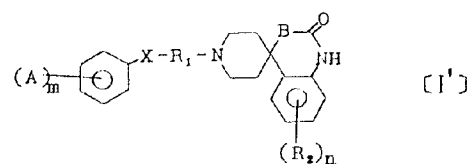
が一体となって低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。Xは酸素原子(-O-)、イオウ原子(-S-)、カルボニル基( $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{smallmatrix}$ -)、ヒドロキシメチレン基( $\begin{smallmatrix} \text{CH} \\ | \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ -)またはメチレン基(-CH<sub>2</sub>-)である。 $R_1$ は炭素原子1～4個の直鎖アルキレン基または低級アルキル置換基を有する炭素原子1～4個の直鎖アルキレン基である。Qは水素、メチル、エチルなどの低級アルキル基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲンまたは水酸基あるいはその低級脂肪酸エステルである。nは0または1～4の整数である。 $R_2$ はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、ニトロ基またはアミノ基である。nが2以上の場合、 $R_2$ は同一もしくは異なった基であり、また2個の $R_2$ が一体となって低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。Bは-NH-、-N(R)- (Rは低級アルキル、またはハロゲン、メトキシ、メチルもしくはニトロ基などで置換されたまたは非置換

のフェニルである。)または-O-である。]で示される新規ビペリジン誘導体(以下、化合物[ I ]という。他の式番号の化合物についても同様)およびその薬理的に許容される酸付加塩に関する。

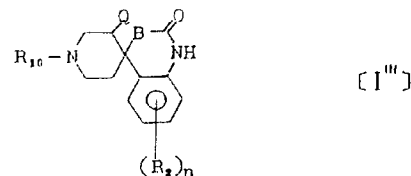
化合物[ I ]はすべての光学異性体を含むものとする。

化合物[ I ]の酸付加塩としては種々の無機酸との塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩など、種々の有機酸との塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シユウ酸塩、グリオキシル酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、メタンジスルホン酸塩、 $\alpha$ 、 $\beta$ -エタンジスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などがあげられる。

さらに詳細には、本発明は一般式[ I' ]

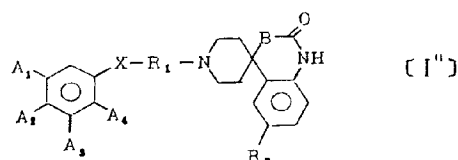


( 式中、A、B、 $R_1$ 、 $R_2$ 、X、mおよびnは前記と同義である。)で示されるビペリジン誘導体および一般式[ I<sup>II</sup> ]



[ 式中、B、Q、 $R_2$ 、 $R_{10}$ およびnは前記と同義である。]で示されるビペリジン誘導体ならびにそれらの酸付加塩を提供するものである。

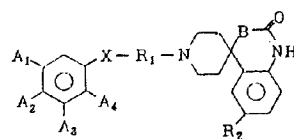
本発明の目的化合物、就中一般式[ I<sup>IV</sup> ]



(式中、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$  および  $A_4$  は同一もしくは異なつた基であつて  $A$  と同義であり、 $X$ 、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $B$  は前記と同義である。) で表わされる化合物は、薬理活性、とくに降圧作用を有し、医薬としての用途が期待される。また化合物  $[I''']$  は化合物  $[I']$  の合成中間体として有用である。

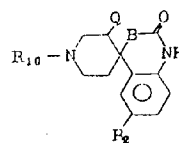
本発明化合物の代表例を第1表に示す。また表2、3に代表的化合物の  $C^{13}$ -NMR の測定値および帰属を示す。またそれらの化合物の物性値を第4および第5表に示す。

第1表の1

 $[I']$ 

化合物 番号 (実施例 番号)	化 合 物								形 態
	$A_1$	$A_2$	$A_3$	$A_4$	$X$	$R_1$	$R_2$	$B$	
1	H	H	H	H	$\begin{array}{c} O \\    \\ -C- \end{array}$	$-CH_2-$	H	O	フリー
2	H	H	H	H	$\begin{array}{c} OH \\   \\ -CH- \end{array}$	$-CH_2-$	H	O	フリー
3	$\begin{array}{c}   \\ OCH_3 \end{array}$	$\begin{array}{c}   \\ OCH_3 \end{array}$	H	H	$\begin{array}{c} O \\    \\ -C- \end{array}$	$-CH_2-$	H	O	フリー
4	$\begin{array}{c}   \\ OCH_3 \end{array}$	$\begin{array}{c}   \\ OCH_3 \end{array}$	H	H	$\begin{array}{c} OH \\   \\ -CH- \end{array}$	$-CH_2-$	H	O	フリー
5	H	H	H	H	$\begin{array}{c} O \\    \\ -C- \end{array}$	$-CH_2-$	Cl	O	フリー
6	H	H	H	H	$\begin{array}{c} OH \\   \\ -CH- \end{array}$	$-CH_2-$	Cl	O	フリー

第1表の2

 $[I''']$ 

化合物 番号 (実施例 番号)	化 合 物								形 態
	$A_1$	$A_2$	$A_3$	$A_4$	$X$	$R_1$	$R_2$	$B$	
7	H	Cl	H	H	$\begin{array}{c} O \\    \\ -C- \end{array}$	$-CH_2-$	Cl	O	フリー
8	H	Cl	H	H	$\begin{array}{c} OH \\   \\ -CH- \end{array}$	$-CH_2-$	Cl	O	フリー
9	H	Cl	H	H	$\begin{array}{c} OH \\   \\ -CH- \end{array}$	$-CH_2-$	H	O	フリー
10	H	Cl	H	H	$\begin{array}{c} OH \\   \\ -CH- \end{array}$	$-CH_2-$	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -N- \end{array}$	フリー
11	H	H	H	H	$\begin{array}{c} OH \\   \\ -CH- \end{array}$	$-CH_2-$	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -N- \end{array}$	フリー
12	$\begin{array}{c}   \\ OCH_3 \end{array}$	$\begin{array}{c}   \\ OCH_3 \end{array}$	H	H	$\begin{array}{c} OH \\   \\ -CH- \end{array}$	$-CH_2-$	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -N- \end{array}$	フリー

化合物 番号 (実施例 番号)	化 合 物				
	名 称	$R_{10}$	$R_2$	$B$	$Q$
13	1'-ベンジル-(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ピペリジン]	Bz	H	$-N(CH_3)-$	H
14	3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ピペリジン	H	H	$-N(CH_3)-$	H
15	1'-ベンジル-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン)	Bz	H	$-O-$	H
16	2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン	H	H	$-O-$	H
17	1'-ベンジル-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン]	Bz	Cl	$-O-$	H

第1表の1中各化合物番号の化合物の名称は

次の通りである(フリーとして表示)。

化合物 番号 (実施例 番号)	化 合 物				
	名 称	R <sub>10</sub>	R <sub>2</sub>	構 造 B	Q
18	6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン	H	Cl	-O-	H
19	1'-メチル-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン)	CH <sub>3</sub>	Cl	-O-	H
20	1'-メチル[3-メチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ピペリジン]	CH <sub>3</sub>	Cl	-N(CH <sub>3</sub> )-	H
21	1'-メチル[3-エチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ピペリジン]	CH <sub>3</sub>	Cl	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-	H
22	1'-メチル[3-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ピペリジン]	CH <sub>3</sub>	Cl	-N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-	H
23	1'-メチル-3'-ブromo-(3-メチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ピペリジン)	CH <sub>3</sub>	Cl	-N(CH <sub>3</sub> )-	Br

\* Br : ベンジル基を示す。

-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号6: 1'-(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号7: 1'-(4-クロロベンゾイルメチル)-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号8: 1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号9: 1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号10: 1'-[2-(4-クロロフェ

ニル)-2-ヒドロキシエチル]-(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号2: 1'-(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号3: 1'-(3,4-ジメトキシベンゾイルメチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号4: 1'-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号5: 1'-ベンゾイルメチル-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H

ニル)-2-ヒドロキシエチル]-(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号11: 1'-(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号12: 1'-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号24: 1'-(1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)エチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号25: スレオ-1'-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号26: エリスロ-1'-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-3,4-

ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-  
4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号27: 1'-(1-(3,4,5-トリ  
メトキシベンゾイル)エチル)-(2-オキ  
ソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオ  
キサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号28: スレオ-1'-(2-(3,4,  
5-トリメトキシフェニル)-2-ヒドロキ  
シ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-3,  
4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジ  
ン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号29: 1'-(1-(3,4,6-トリ  
メトキシベンゾイル)エチル)-(2-オキ  
ソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオ  
キサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号30: スレオ-1'-(2-(3,4,  
6-トリメトキシフェニル)-2-ヒドロキ  
シ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-3,  
4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジ  
ン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

化合物番号31: エリスロ-1'-(2-(3,  
4,6-トリメトキシフェニル)-2-ヒドロ  
キシ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-  
3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサ

ジン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

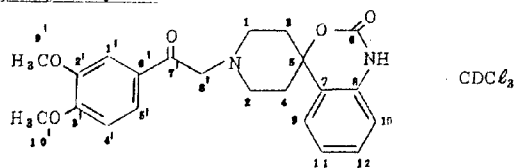
化合物番号32: 1'-(2-(3,4,5-トリ  
メトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)  
-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,  
3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-  
ピペリジン)

化合物番号33: 1'-(2-(3-ヒドロキシ  
-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ  
エチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-  
2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ  
-4'-ピペリジン)

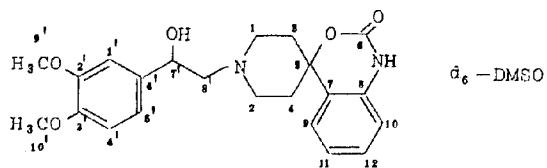
化合物番号34: 1'-(2-(3,4-ジメト  
キシフェニル)エチル)-(2-オキソ-3,  
4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジ  
ン-4-スビロ-4'-ピペリジン)

第2表  $C^{13}$ -NMR測定化合物と位置番号  
および測定溶媒

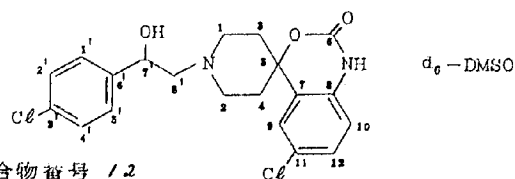
化合物番号 3



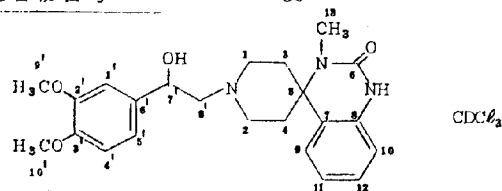
化合物番号 4



化合物番号 8



化合物番号 12



第3表  $C^{13}$ -NMR (ppm)

位置 番号	1, 2	3, 4	5	6	13	7'	8'	9', 10'	芳香 基	1', 2'
3	47.733 46.123	35.333	87.145	153.348	194.882	55.985 56.076	63.813	55.985 56.076	110.143, 110.356 114.864, 122.662 123.780, 123.636 125.129, 129.028 129.302, 136.480 149.070, 152.634	78.810, 112.121 31.41, 51.61
4	47.906 46.123	34.992	80.377	150.982	194.882	55.948 55.765	66.548	55.948 55.765	110.167, 111.872 114.614, 118.452 123.630, 123.325 125.701, 125.774 133.326, 137.276 148.059, 148.790	110.167, 111.872 114.614, 118.452 123.630, 123.325 125.701, 125.774 133.326, 137.276 148.059, 148.790
8	47.687 46.589	34.480	78.553	150.033	194.882	66.548	66.548	66.548	110.167, 111.872 114.614, 118.452 123.630, 123.325 125.701, 125.774 133.326, 137.276 148.059, 148.790	110.167, 111.872 114.614, 118.452 123.630, 123.325 125.701, 125.774 133.326, 137.276 148.059, 148.790
12	47.212 50.502	34.907 35.211	77.977	154.218	182.236	68.900	66.524	56.015 55.984	109.168, 111.178 112.215, 121.931 123.327, 122.601 128.084, 128.754 138.815, 141.943 148.353, 148.192	109.168, 111.178 112.215, 121.931 123.327, 122.601 128.084, 128.754 138.815, 141.943 148.353, 148.192

第 4 表 の 1

化合物 番 号	化 学 式	元 素 分 析 値 (例)					
		計 算 値			実 測 値		
		C	H	N	C	H	N
1	$C_{20}H_{20}N_2O_3$	71.41	5.99	8.33	71.60	6.01	8.35
2	$C_{20}H_{22}N_2O_3$	71.00	6.55	8.28	71.15	6.63	8.28
3	$C_{22}H_{24}N_2O_5$	66.65	6.10	7.07	66.54	6.05	7.04
4	$C_{22}H_{26}N_2O_5$	66.32	6.58	7.03	66.44	6.61	7.05
5	$C_{20}H_{18}ClN_2O_3$	64.78	5.16	7.55	64.66	5.23	7.58
6	$C_{20}H_{21}ClN_2O_3$	64.43	5.68	7.51	64.16	5.59	7.58
7	$C_{20}H_{18}Cl_2N_2O_3$	59.27	4.48	6.91	58.99	4.62	7.10
8	$C_{20}H_{20}Cl_2N_2O_3$	58.98	4.95	6.88	58.97	4.98	7.08
9	$C_{20}H_{19}ClN_2O_3$	64.43	5.68	7.51	64.22	5.83	7.58
10	$C_{21}H_{24}ClN_3O_2$	65.36	6.27	10.89	65.44	6.37	10.96
11	$C_{21}H_{25}N_3O_2$	70.77	7.42	12.58	71.04	7.17	12.14
12	$C_{23}H_{29}N_3O_4$	67.13	7.10	10.21	67.33	7.09	10.12

第 4 表 の 2

化合物 番 号	化 学 式	元 素 分 析 値 (例)					
		計 算 値			実 測 値		
		C	H	N	C	H	N
13	$C_{20}H_{23}N_3O$	74.74	7.21	13.07	74.60	7.32	13.04
14	$C_{13}H_{17}N_3O$	67.51	7.41	18.17	67.74	7.56	17.94
15	$C_{19}H_{20}N_2O_2$	74.00	6.54	9.08	73.98	6.59	9.08
16	$C_{12}H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$	56.59	5.94	11.00	56.40	5.85	10.83
17	$C_{19}H_{19}N_2O_2Cl$	66.57	5.59	8.17	66.41	5.48	8.13
18	$C_{12}H_{13}N_2O_2Cl \cdot HCl$	49.85	4.88	9.69	49.81	4.83	9.42
19	$C_{13}H_{15}N_2O_2Cl \cdot HCl$	51.50	5.32	9.24	51.28	5.41	9.06
20	$C_{14}H_{18}N_3OCl \cdot 2HCl$	47.68	5.72	11.91	47.63	5.74	11.69
21	$C_{15}H_{20}N_3OCl \cdot 2HCl + \frac{1}{2}H_2O$	47.95	6.17	11.18	48.13	6.03	11.06
22	$C_{15}H_{20}N_3OCl$	66.76	5.90	12.29	66.54	5.89	12.30
23	$C_{14}H_{17}N_3OBrCl$	46.88	4.77	11.71	46.77	4.74	11.42

第 5 表 の 1

化合物 番 号	融 点	IR (KBr)	NMR (60MHz)
1	183.5~185.0°C	1720, 1690	1.7-3.2, 3.97, 6.8-8.2, 10.23 ( $d_6$ -DMSO)
2	242.5~243.5°C	1720	1.7-3.1, 4.5-5.1, 6.8-7.5, 10.15 ( $d_6$ -DMSO)
3	185.0~186.0°C	1725, 1680	1.75-3.0, 3.85, 6.76-7.86, 10.17 ( $d_6$ -DMSO)
4	212.5~213.5°C	1715	1.7-3.15, 3.75, 3.85, 4.4-5.0, 6.78-7.5, 10.20 ( $d_6$ -DMSO)
5	175.5~177.8°C	1710, 1695	1.7-3.1, 4.0, 6.85-8.15, 10.35 ( $d_6$ -DMSO)
6	244.8~247.0°C	1717	1.7-3.1, 4.6-5.1, 6.8-7.6, 10.35 ( $d_6$ -DMSO)
7	209.0~212.0°C	1718, 1678	1.7-3.1, 3.90, 6.75-8.15, 10.30 ( $d_6$ -DMSO)
8	238.2~240.0°C	1710	1.7-3.1, 4.6-5.2, 6.83-7.6, 7.40, 10.33 ( $d_6$ -DMSO)
9	217.8~219.2°C	1720, 1690	1.7-3.1, 4.6-5.13, 6.8-7.6, 7.37, 10.12 ( $d_6$ -DMSO)
10	210.2~212.0°C	1663	1.67-3.07, 2.77, 4.53-5.17, 6.6-7.5, 7.37 ( $d_6$ -DMSO)
11	215.2~217.0°C	1663	1.6-3.1, 2.76, 4.6-5.1, 6.53-7.5 ( $d_6$ -DMSO)
12	194.0~195.0°C	1629	1.6-3.1, 2.77, 3.76, 3.79, 4.5-5.0, 6.6-7.3 ( $d_6$ -DMSO)

第 5 表 の 2

化合物 番 号	形 態	融 点 °C	IR ( $cm^{-1}$ )	PMR (ppm) (100MHz) (主ピークのδ値)
13	フリー体	1720 ~1730	1658	203, 207, 293, 357, 699, 701, 703, 731 (CDCl <sub>3</sub> )
14	フリー体	183.5 ~184.5	1630	197, 200, 203, 296, 300, 301, 305, 308, 690, 695, 701, 702, 703, 712 (CDCl <sub>3</sub> )
15	フリー体	210.5 ~2120	1715	210, 213, 217, 263, 269, 273, 277, 360, 683, 690, 691, 710, 711, 715, 716, 720, 724, 725, 727, 729, 732, 735 (CDCl <sub>3</sub> )
16	HCl塩	>300	1710	220, 315, 325, 693, 700, 707, 715, 718, 723, 730, 940, 1041 ( $d_6$ -DMSO)
17	フリー体	271.1 ~2730	1710	207, 210, 214, 273, 274, 275, 277, 360, 717, 724, 726, 729, 732, 735, 738, 847 (CDCl <sub>3</sub> )
18	HCl塩	>300	1720	207, 222, 233, 239, 245, 248, 314, 317, 325, 330, 694, 702, 724, 725, 732, 735, 741, 743, 929, 1058 ( $d_6$ -DMSO)

化合物 番号	形 態	融 点 ℃	I R ( $\text{cm}^{-1}$ )	P M R (ppm) (100MHz) (主ピークのδ値)
19	HCl塩	>300	1710	2.13, 2.28, 2.85, 6.95, 7.03, 7.23, 7.33, 7.35, 7.41, 7.44, 10.59, 11.26 (ブロード)( $\text{d}_8$ -DMSO)
20	2HCl塩	248.0 ~252.0	1685	2.44, 2.91, 3.10, 3.50, 7.40, 7.52 ( $\text{d}_8$ -DMSO + $\text{CD}_3\text{OD}$ )
21	$2\text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	176.4 ~178.0	1680	1.39(t), 2.57, 2.58, 3.03, 3.54, 3.61, 7.41, 7.49, 7.51, 7.53( $\text{CD}_3\text{OD}$ )
22	フリー体	172.0 ~174.8	1650	2.106, 2.146, 2.197, 2.293, 2.675, 6.891, 6.975, 7.044, 7.066, 7.102, 7.124, 7.137, 7.257, 7.321, 7.392, 7.443, 7.453, 7.527( $\text{CDCl}_3$ )
23	フリー体	179.0 ~190.0 ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )	1630	1.84, 1.86, 1.95, 1.97, 2.39, 2.51, 2.62, 2.66, 2.85, 2.88, 2.90, 2.94, 2.97, 4.34, 4.36, 6.90, 6.98, 7.12, 7.14, 7.16, 7.18, 7.24, 7.26( $\text{CDCl}_3$ )

次に代表的な化合物〔I〕の血圧降下作用を実験例により説明する。

#### 実験例

本実験は Spontaneously Hypertensive (SHR) rats Guidelines for Breeding, Care and Use (SHR 協賛会発行) (1976) / 1 頁に記載の方法に準じて行つた。

実験動物は自然発症高血圧ラット (SHR) (15週令、血圧180 mmHg 以上のもの) を各1群5匹として用いた。薬物は0.3% (w/v) CMC水溶液に3 mg/mlになるように懸濁し、ラットに3 mg/100g 体重の量で経口投与した。血圧変化を尾動脈ブレスモグラフィ法 (上記文献参照) で測定した。投与前値に対する投与後の最大血圧降下度 (mmHg) を第6表に示す。

第 6 表

化合物 番 号	血 圧 降 下 ( mm Hg )	化合物 番 号	血 圧 降 下 ( mm Hg )
2	46.3	25	90
4	95.0	26	66
6	66.3	28	70
8	67.5	30	85
9	43.7	31	75
10	20.0	32	79
11	47.5	33	26
12	35.0		

#### 実験例 2

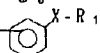
3 または 4 匹の dd 系、雄性マウス (体重18 ~ 20 g) を 1 群として用いた。

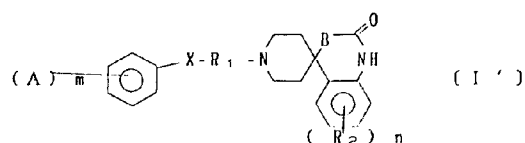
各化合物を生理食塩水に加え、300 mg/kg あるいはさらに200, 100もしくは1000 mg/kg の用量でマウスに経口投与した。ついで7日間の観察後死亡数を数えた。試験動物の半数が死亡する用量を第7表に示す。

第 7 表

化合物 番 号	半数が死亡する用量 ( mg / kg )
2	300 より大
4	1000 より大
8	300 より大
9	300 より大
11	200
12	100 - 300

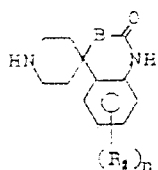
次に化合物 (I) の製造法について説明する。

(I) 化合物 (I) 中、Q = H, Y = (A)-m-X-R<sub>1</sub>である化合物 (I') の製造は以下のごとくに行なう。



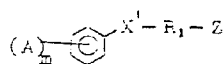
化合物 (I') は一般式 (II)





〔II〕

(式中、B、n および  $R_1$  は前記と同義である)  
で示されるビペリジン誘導体と一般式〔I〕



〔I〕

〔式中、A、a 及び  $R_1$  は前記と同義であり、 $X'$  は酸素 ( $-O-$ )、イオウ ( $-S-$ )、カルボニル ( $-C=O-$ ) またはメチレン ( $-CH_2-$ ) であり、Z はハロゲンまたは脱離性基である。〕で示される化合物とを不活性溶媒中で反応させ、ついで必要に応じ反応生成物をさらに還元し、また必要に応じ保護基を脱離することにより得ることができる。

化合物〔I〕のZの定義において、ハロゲンとしては塩素、臭素またはヨウ素が、脱離性基としてはアルキルスルホニルオキシ基 (例えばメタンスルホニルオキシなど)、ア

エチラートなど)、水酸化アルカリ (例えば水酸化ナトリウムなど)、炭酸アルカリ (例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、第3級アミン (例えばトリエチルアミン、ピリジンなど) などがあげられる。使用する塩基の量は化合物〔I〕に対して1.0〜1.2倍当量 (化合物〔I〕の塩酸塩等の酸付加塩を用いる場合は酸を中和するのに必要な塩基を余分に要することはもちろんである) である。

またヨウ化カリウム等の反応促進剤の使用も反応の円滑な進行のため好適である。

上記反応は通常30分〜48時間で終了する。特に加熱還流下では30分〜3時間で終了する。

$R_1$  およびAのいずれかがヒドロキシル、アミノまたは低級アルキルアミノである場合には、これらの置換基を予め公知の方法で保護した後に反応させる。反応後、常法により保護基を除去し目的化合物を得ることができる。

$X'$  がカルボニルである場合には得られた生

リールスルホニルオキシ基 (例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニルオキシなど) などがあげられる。不活性溶媒としてはケトン (例えばアセトンなど)、ハロゲン化炭化水素 (例えばクロロホルム、メチレンクロライドなど)、アミド (例えばジメチルホルムアミドなど)、スルホキシド (例えばジメチルスルホキシドなど)、置換もしくは非置換芳香族炭化水素 (例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなど)、低級アルコール (例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールなど) などが単独もしくは組合せて用いられる。

反応は交換される基Zの反応性に応じて、0〜150℃の範囲で好ましくは室温ないし使用する溶媒の沸点の間で実施される。

上記反応を塩基の存在下に実施すれば一般に反応をより円滑にすすめることができる。使用される塩基としては、低級アルコラート (例えばナトリウムメチラート、ナトリウム

成物をさらに還元してXがヒドロキシメチレンである化合物〔I'〕に導くことができる。この反応はメタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール中、Xがカルボニルである化合物〔I'〕とソジウムボロハイドライドなどの金属水素錯化合物とを10〜100℃、好ましくは0℃ないし使用する溶媒の沸点の範囲で反応させることにより行なわれる。またこの反応はXがカルボニルである化合物〔I'〕をパラジウムカーボンのような水素化触媒を用いてメタノール、エタノールのような低級アルコール、酢酸のような低級脂肪酸、水またはそれらの混合溶媒中で接触還元することにより行なりこともできる。これらの反応は開放下に行なつてもよく、また密閉した容器内で加圧下に行なつてもよい。

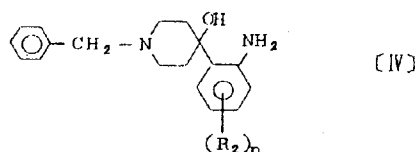
化合物〔I'〕の単離精製は有機合成化学の分野で一般に使用されている方法、例えば濃縮、抽出、再結晶、クロマトグラフィーによ

り行なうことができる。例えば化合物〔Ⅰ'〕は一般に結晶性が良好であるので反応終了液から溶媒を留去し、残渣を適当な溶媒（例えばエタノールなど）から再結晶すればよい。

化合物〔Ⅰ'〕の酸付加塩は、化合物〔Ⅰ'〕と適当な酸とを適当な溶媒（例えばエタノールなど）中で反応させることにより得ることができる。

化合物〔Ⅰ'〕の合成原料であり、同時に本発明の目的化合物の一つである化合物〔Ⅱ〕も新規化合物であり、下記記載の方法により得られる。

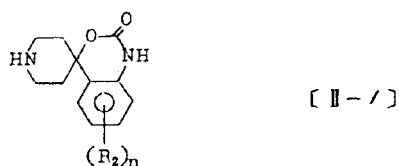
化合物〔Ⅱ〕は一般式〔Ⅳ〕



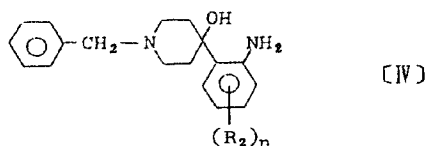
（式中、 $R_2$ および $n$ は前記と同義である。）  
で示されるピペリジン誘導体と炭酸ハロゲン化物（例えばホスゲン、トリクロロメチル

により脱離して得られる。また化合物〔Ⅴ〕を経由して化合物〔Ⅱ〕を得る場合には、化合物〔Ⅴ〕のピペリジン環の1位のベンジル基を脱離した後、環化しても化合物〔Ⅱ〕を得ることができる。

上記の反応を $B=O$ の場合と $B=-N(R)-$ の場合についてさらに詳しく説明する。  
 $B=O$ の場合、すなわち一般式〔Ⅱ-1〕



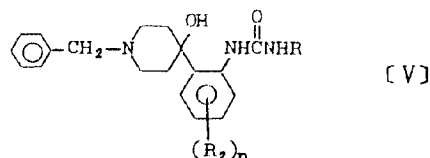
（式中、 $R_2$ および $n$ は前記と同義である。）  
で示される化合物は一般式〔Ⅳ〕



（式中、 $R_2$ および $n$ は前記と同義である。）  
で示されるピペリジン誘導体と炭酸ハロゲン

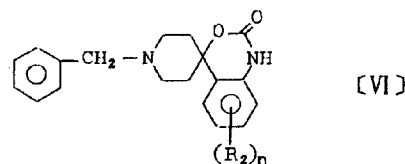
化物（例えばホスゲン、トリクロロホルムなど）、炭酸ジエステル（例えば炭酸ジフェニルなど）または $N,N'$ -カルボニルジイミダゾールとを反応させて該ピペリジン誘導体を還元するか、あるいは該ピペリジン誘導体に低級アルキル（メチル、エチル、プロピルなど）イソシアネートまたは置換あるいは非置換のフェニルイソシアネートを反応させて

一般式〔Ⅴ〕



（式中、 $R_2$ および $n$ は前記と同義であり、 $R$ は水素、 $C_{1-3}$ の低級アルキル基または置換あるいは非置換のフェニル基である。）で示される化合物とした後、酸（鉱酸あるいはルイス酸）処理することにより還元させ、ついでピペリジン環の1位のベンジル基を接触還元等の $N$ -ベンジル基の脱離方法を用いること

で示される化合物と反応により化合物〔Ⅵ〕



（式中、 $R_2$ および $n$ は前記と同義である。）  
で示される化合物へと導かれる。

上記反応はいずれも公知の手法により行なうことができるが、 $N,N'$ -カルボニルジイミダゾールを用いる場合について説明する。この場合、反応はハロゲン炭化水素（例えば塩化メチレン、クロロホルムなど）、エーテル（例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒（単独もしくは

混合溶媒) 中で好ましくは攪拌下に行なわれる。

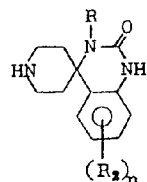
1,1'-カルボニルジイミダゾールの使用量は化合物〔Ⅳ〕に対して1.0~2.0倍当量が適当である。反応温度は室温ないし溶媒の沸点の範囲が適当である。

反応時間は反応を溶媒の沸点下に行なう場合は1~3時間、室温では8~12時間が適当である。次いで行われた化合物〔Ⅵ〕のベンジル基を脱離することにより化合物〔Ⅱ-1〕が得られる。

脱ベンジル化はクロル炭酸アルキル(クロル炭酸ビニルなど)を用いる方法、接触還元法、その他の一般的にN-ベンジル基を脱離する方法が使用されるが、この場合、接触還元法について説明する。すなわち化合物〔Ⅵ〕を低級アルコール(例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールなど)、水もしくはこれらの混合溶媒中、パラジウム触媒(例えばパラジウム・カーボンなど)などの接触還元

用触媒の存在下、接触還元することにより行なわれる。該反応は酸触媒(例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸などの鉱酸類、あるいは酢酸、プロピオン酸などの脂肪酸類など)の共存化(使用量は1~2当量が適当)に行なう。反応温度は室温ないし50℃が適当である。

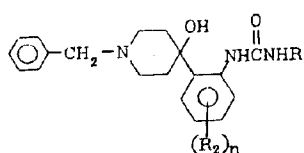
B = -N(R)-の場合、すなわち一般式〔Ⅱ-2〕



〔Ⅱ-2〕

(式中、R、R<sub>2</sub>およびnは前記と同義である。) 示される化合物は次のようにして製造される。

まず化合物〔Ⅳ〕と低級アルキル(メチル、エチル、プロピルなど)イソシアネートまたは置換あるいは非置換のフェニルイソシアネートを反応させて一般式〔Ⅴ〕で示される化合物〔Ⅴ〕とする。

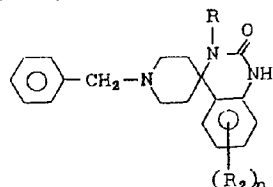


〔Ⅴ〕

(式中、R<sub>2</sub>、Rおよびnは前記と同義である。)

この反応に用いられる有機溶媒としては、反応に参与しない不活性有機溶媒はいずれも使用できるが、好ましくはベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エタン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドなどが単独もしくは混合して用いられる。反応は-50℃~50℃、好ましくは-5℃~25℃の範囲で行われる。反応は通常30分~3時間で終了するが一晩かけてもよい。

次いで、化合物〔Ⅴ〕を鉱酸を含む水溶液中で処理することにより化合物〔Ⅶ〕



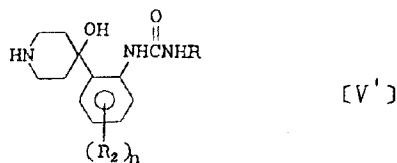
〔Ⅶ〕

(式中、R、R<sub>2</sub>、nは前記と同義である。)

へと導く。その際、必要ならば、化合物の溶解性を上げるためにメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、またはジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒を加えても良い。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲内で良いが、60℃~100℃の範囲が好ましい。

鉱酸の濃度は6規定から30規定の範囲で良いが、好ましくは10~12規定、特に12規定塩酸中に行なう得られた化合物〔Ⅶ〕を脱ベンジル化することにより、化合物〔Ⅱ-2〕が得られる。脱ベンジル化反応は化合物〔Ⅵ〕

の脱ベンジル化と同様に行なわれるが、酸触媒としては脂肪酸類（酢酸、プロピオン酸など）を使用することが適当である。また使用量はノ当量が適当である。化合物〔Ⅱ-2〕はまた化合物〔Ⅴ〕を脱ベンジル化した化合物〔Ⅴ'〕



（式中、R、R<sub>2</sub>、nは前記と同様である。）

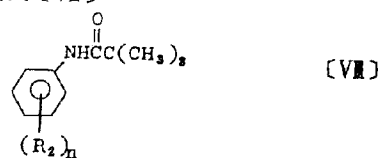
（脱ベンジル化は化合物〔Ⅵ〕を脱ベンジル化して化合物〔Ⅱ-1〕を得る場合と同様の条件で行なわれる。）を環化することによつても得られる。この際の反応条件は化合物〔Ⅴ〕から化合物〔Ⅶ〕を得る場合と同様である。

化合物〔Ⅱ〕の合成原料である化合物〔Ⅳ〕も新規化合物である。化合物〔Ⅳ〕は次のごとくして製造される。

（式中、R<sub>2</sub>およびnは前記と同義である。）で示される化合物を製造する。上記反応において、リチウム化は-5℃～30℃の範囲で2時間から24時間で行なわれる。リチウム化剤の使用量は、化合物〔Ⅶ〕に対して2～2.5倍モル使用することがよい。次の化合物〔Ⅸ〕との反応において、反応温度は-5～30℃、反応時間は2～24時間が適当である。化合物〔Ⅸ〕の使用量は化合物〔Ⅶ〕に対し1～1.5倍モルが適当である。次に得られた化合物〔Ⅹ〕を銨酸（塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸など）中で加水分解することにより化合物〔Ⅳ〕に導く。この加水分解反応はノノ規定の上記銨酸中で実施されるが、より好ましくは2～6規定銨酸中で実施される。反応温度としては50℃～反応液の沸点の間で実施するが、通常反応液の沸点で実施するのが適当である。反応は通常24～55時間で終了する。

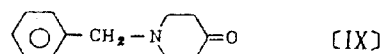
(2) 化合物〔Ⅰ〕中、Y=R<sub>10</sub>である化合物〔Ⅰ'〕

一般式〔Ⅶ〕

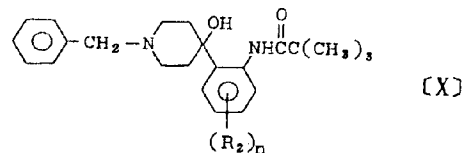


（式中、R<sub>2</sub>およびnは前記と同義である。）

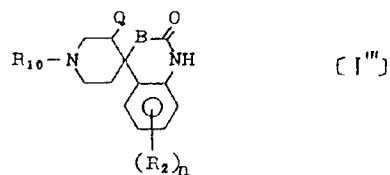
で示されるビバロイルアミノベンゼン誘導体（無水のエーテル類（エチルエーテル、テトラヒドロフランなど）とn-ヘキサン）の混合溶媒を溶媒としてn-ブチルリチウム、リチウムイソプロピルアミドなどのリチウム化剤を用いて化合物〔Ⅶ〕の二リチウム塩とした後、式〔Ⅸ〕



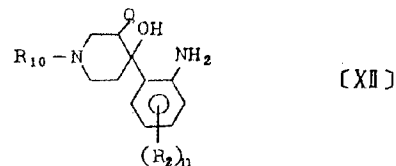
で示される化合物とを反応させて一般式〔Ⅹ〕



の製造は以下のごとくに行なう。

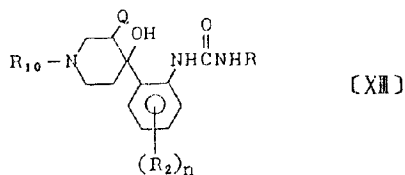


化合物〔Ⅰ'〕は一般式〔ⅩⅡ〕



（式中、R<sub>2</sub>、n、QおよびR<sub>10</sub>は前記と同義である。）で示されるビペリジン誘導体と炭酸ハロゲン化物（例えばホスゲン、トリクロロメチルクロロホーメイト、クロロ炭酸アルキルなど）、炭酸ジエステル（例えば炭酸ジフェニルなど）またはノカルボニルジイミダゾールとを反応させて該ビペリジン誘導体を環化するか、あるいは該ビペリジン誘導体に低級アルキル（メチル、エチル、プロピルなど）イソシアネートまたは置換あるいは非

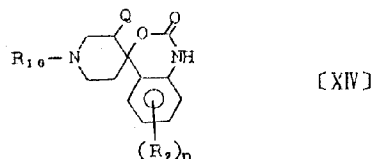
置換のフェニルイソシアネートを反応させて一般式〔XII〕



(式中、 $R_{10}$ 、 $R_2$ 、 $n$ 、 $Q$ および $R$ は前記と同義である。)で示される化合物とした後、酸(鉱酸あるいはルイス酸)処理することにより環化させ、必要に応じその反応生成物をさらに接触還元もしくは酸加水分解することにより $R_{10}$ を脱離して $R_{10}=H$ の化合物に導く。

上記の反応を $B=O$ の場合と $B=-N(R)-$ の場合についてさらに詳しく説明する。

$B=O$ の場合、すなわち一般式〔XIV〕

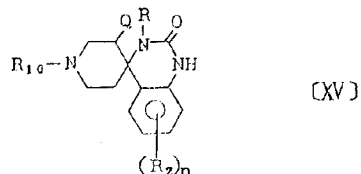


(式中、 $R_{10}$ 、 $R_2$ 、 $n$ および $Q$ は前記と同義で

適当である。反応温度は室温ないし溶媒の沸点の範囲が適当である。

反応時間は反応を溶媒の沸点下に行なう場合は1〜3時間、室温では8〜12時間が適当である。

$B=-N(R)-$ の場合、すなわち一般式〔XV〕



(式中、 $R_{10}$ 、 $R_2$ 、 $R$ 、 $n$ および $Q$ は前記と同義である。)は化合物〔XII〕と低級アルキル(メチル、エチル、プロピルなど)イソシアネートまたは置換あるいは非置換のフェニルイソシアネートを反応させて化合物〔XIII〕とする。

この反応に用いられる有機溶媒としては、反応に関与しない不活性有機溶媒はいずれも使用できるが、好ましくはベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、塩化

ある。)で示される化合物は一般式〔XII〕で示されるピペリジン誘導体と炭酸ハロゲン化合物(例えばホスゲン、トリクロロホルメート、クロロ炭酸アルキルなど)、炭酸ジエステルあるいは1,1'-カルボニルジイミダゾールなどから選ばれる化合物とを反応させて製造する。

上記反応はいずれも公知の手法により行なうことができるが、1,1'-カルボニルジイミダゾールを用いる場合について説明する。この場合、反応はハロゲン化炭化水素(例えば塩化メチレン、クロロホルムなど)、エーテル(例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒(単独もしくは混合溶媒)中で好ましくは攪拌下に行なわれる。

1,1'-カルボニルジイミダゾールの使用量は化合物〔II〕に対して1.0〜2.0倍当量が

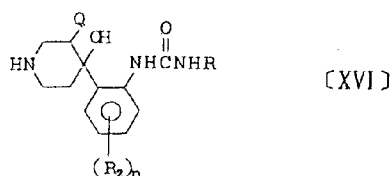
メチレン、クロロホルム、二塩化エタン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、アセトニトリル、 $N,N$ -ジメチルホルムアミドなどが単独もしくは混合して用いられる。反応は−50℃〜50℃、好ましくは−5℃〜25℃の範囲で行われる。反応は通常30分〜3時間で終了するが、一晩かけてもよい。次いで、これを環化させて前記の化合物〔XV〕へと導く。以下この方法について説明する。

化合物〔XII〕を鉱酸を含む水溶液中で処理することにより容易に化合物〔XV〕へと導くことができるが、その際必要ならば、化合物の溶解性を上げるためにメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、またはジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルスルホキシド等の非プロ

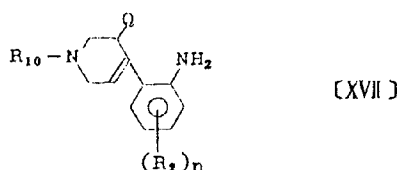
トン性極性溶媒を加えても良い。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲内で良いが、60℃～100℃の範囲が好ましい。

鉱酸の濃度は6規定から30規定の範囲で良いが、好ましくは10～12規定、特に12規定塩酸中に行なうことが良い。R<sub>10</sub>=Hの化合物に関しては環化の前後どちらかの段階においてR<sub>10</sub>を脱離することによつて得られる。

すなわち環化の前段階において化合物〔XII〕のR<sub>10</sub>を脱離し、一般式〔XII〕に於て、R<sub>10</sub>=Hとした化合物〔XVI〕



(式中、R、R<sub>2</sub>、Q、nは前記と同意義である。)も化合物〔XIII〕と同様の環化反応処理により一般式〔XV〕に含まれる化合物、すなわち一般式〔XV〕においてR<sub>10</sub>=Hである化合物へ導くことができる。



(式中、R<sub>10</sub>、R<sub>2</sub>、nおよびQは前記と同義である。)で示されるピペリジン誘導体を酸(鉱酸あるいはルイス酸)処理または塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲンあるいはN-クロロコハク酸イミド(NCS)、N-ブロモコハク酸イミド(NBS)、N-ヨードコハク酸イミド(NIS)等の一般に使用されるハロゲン化剤で処理することにより得られる。以下臭素を用いる場合の化合物〔XV〕の製法について説明する。この場合、反応は酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸(単独もしくは混合溶媒)あるいはTHF、ジオキサンなどのエーテル溶媒と水との混合溶媒中で好ましくは攪拌下に行なわれる。臭素の使用量は化合物〔XV〕に対して1.0～2.0

R<sub>10</sub>の脱離はアミノ基の保護基を脱離するために通常用いられる反応によつて行なわれるが、保護基R<sub>10</sub>がベンジルの場合を選んで脱離法を説明する。

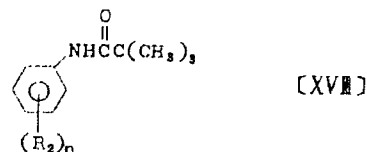
脱ベンジル化は化合物〔XII〕あるいは化合物〔XV〕を低級アルコール(例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールなど)、水もしくはこれらの混合溶媒中、パラジウム触媒(例えばパラジウム・カーボンなど)などの接触還元用触媒の存在下、接触還元することにより行なわれる。該反応は酸触媒(例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸などの鉱酸類、あるいは酢酸、プロピオン酸などの脂肪酸類など)の共存化(使用量は原料化合物〔XII〕あるいは〔XV〕に対して1～2当量が適当である。)に行なう。化合物〔XV〕を使用する場合には脂肪酸類の共存が好ましい。反応温度は室温ないし50℃が適当である。

化合物〔XV〕はまた一般式〔XVII〕

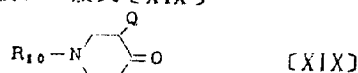
倍当量が適当である。反応温度は-5℃から25℃の範囲が適当である。反応時間は1～5時間が適当である。

化合物〔I<sup>III</sup>〕の合成原料である化合物〔XII〕、〔XVI〕および〔XVII〕は新規化合物である。化合物〔XII〕は次のごとくして製造される。

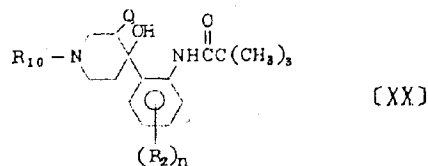
一般式〔XVIII〕



(式中、R<sub>2</sub>およびnは前記と同義である。)で示されるピペロイルアミノベンゼン誘導体を無水のエーテル類(エチルエーテル、テトラヒドロフランなど)とn-ヘキサンの混合溶媒を溶媒としてn-ブチルリチウム、リチウムイソプロピルアミドなどのリチウム化剤を用いて化合物〔XVIII〕の二リチウム塩とした後、一般式〔XIX〕



(式中、 $R_{10}$ および $Q$ は前記と同義である。)で示される化合物とを反応させて一般式[XX]



(式中、 $R_{10}$ 、 $R_2$ 、 $n$ および $Q$ は前記と同義である。)で示される化合物を製造する。上記反応において、リチウム化は $-5^{\circ}\text{C}$ 〜 $30^{\circ}\text{C}$ の範囲で2時間から24時間で行なわれる。リチウム化剤の使用量は化合物[XV]に対して2〜2.5倍モル使用することがよい。次の化合物[XIX]との反応において、反応温度は $-5^{\circ}\text{C}$ 〜 $30^{\circ}\text{C}$ 、反応時間は2〜24時間が適当である。化合物[XIX]の使用量は化合物[XV]に対し1〜1.5倍モルが適当である。次に得られた化合物[XX]を鉱酸(塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸など)中で加水分解することにより化合物[XII]で示される化合物に導く。この加水分解反応は1〜10

規定の上記鉱酸中で実施されるが、より好ましくは2〜6規定鉱酸中で実施される。反応温度としては $50^{\circ}\text{C}$ 〜反応液の沸点の間で実施するが、通常反応液の沸点で実施するのが適当である。反応は通常24〜55時間で終了する。

また、化合物[XVII]は化合物[XII]を合成する反応に於て反応時間をさらに延長することによつて得られる。

反応を完結させるためには72時間から1週間が適当である。また[XVI]は通常アミノ基の保護基を脱離する際に用いられる方法により化合物[XIII]の $R_{10}$ を脱離することにより得られる。

本発明化合物ならびに原料化合物の単離精製は有機合成化学の分野で一般に使用されている方法により行なうことができる。

以下に本発明の態様をさらに具体的に示すために実施例を示す。また原料の合成法について参考例においてその一部を記載する。

#### 実施例 1

1'-ベンゾイルメチル-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン)の製造:

$\omega$ -プロモアセトフェノン497.6 mg、実施例16に記載の方法で得られる2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン・塩酸塩636.9 mg、メタノール12 mlおよびトリエチルアミン0.7 mlを混合し、室温で一晩かきまぜた。析出した白色結晶を濾取後、水洗(40 ml)し、乾燥して目的物の粗結晶726.0 mgを得た。これをクロロホルムから再結晶して651.2 mgの目的化合物を得た。

#### 実施例 2

1'-(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン)の製造:

実施例1に記載の方法で得られる1'-ベンゾ

イルメチル-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン)629 mgとエタノール50 mlを混合し、室温で攪拌しつつソジウムボロハイドライド300 mgを加え21時間攪拌した。ここでさらにソジウムボロハイドライド100 mgを付加し15時間攪拌した。析出した白色結晶を濾取しメタノール(20 ml)、水(30 ml)、メタノール(10 ml)、エーテル(10 ml)で洗浄し、乾燥して518 mgを得た。他方、母液および最初のメタノール洗液を合わせ、減圧濃縮して得られた結晶残渣に水10 mlを加えて濾取し、さらに水洗(20 ml)乾燥して100 mgを得た。これらを合わせ、ジメチルホルムアミド、メタノールの混合溶媒(1:2 V/V)から再結晶して445 mgの目的化合物を得た。

#### 実施例 3

1'-(3,4-ジメトキシベンゾイルメチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリ

ジン)の製造:

3,4-ジメトキシ- $\omega$ -ブロモアセトフェノン258.9mg、実施例16に記載の方法で得られる2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロー4'-ビペリジン・塩酸塩254.8mg、メタノール5mlおよびトリエチルアミン0.28mlを混合し、室温で一晩かきまぜた。析出した結晶を濾取後、水洗(10ml)し、乾燥して目的物の粗結晶355mgを得た。これをクロロホルム-エタノールの混合溶媒から再結晶して315mgの目的化合物を得た。

#### 実施例4

1'-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロー4'-ビペリジン)の製造:

実施例3に記載の方法で得た1'-(3,4-ジメトキシベンゾイルメチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジ

オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロー4'-ビペリジン・塩酸塩57.8mg、エタノール20mlおよびトリエチルアミン0.56mlを混合し、室温で一晩かきまぜた。この反応液を減圧濃縮し、得られた結晶残渣を水10mlでトリチュレートし、濾取した。これを水洗(20ml)後、乾燥して目的物の粗結晶67.2mgを得た。これをエタノールから再結晶して36.8mgの目的化合物を得た。

#### 実施例6

1'-(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロー4'-ビペリジン)の製造:

実施例5に記載の方法で得られる1'-ベンゾイルメチル-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロー4'-ビペリジン)57.2mg、エタノール20mlおよびソジウムボロハイドライド57.2mgを混合し、室温で一晩かきまぜた。

ン-4-スビロー4'-ビペリジン)1,090mg、エタノール50mlおよびソジウムボロハイドライド400mgを混合し、室温で一晩かきまぜた。翌日、ソジウムボロハイドライドをさらに100mg加え、一晩室温でかきまぜた。析出した白色結晶を濾取、メタノール(20ml)、水(30ml)、メタノール(10ml)、エーテル(10ml)で洗浄後、乾燥して目的物の粗結晶910mgを得た。他方、濾液のエタノール溶液を減圧濃縮後、残渣に水10mlを付加し、析出した結晶を濾取後、水洗(20ml)、乾燥して97mgを得た。これらを含わせ、DMF、メタノールの混合溶媒から再結晶して685mgの目的化合物を得た。

#### 実施例5

1'-ベンゾイルメチル-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロー4'-ビペリジン)の製造:

$\omega$ -ブロモアセトフェノン398mg、実施例18に記載の方法で得られる6-クロロ-2-

析出した結晶を濾取し、エタノール(5ml)、水(20ml)で洗浄して目的物の粗結晶41.8mgを得た。他方、濾液のエタノール溶液を減圧濃縮し、残渣に水50mlを加え、析出した結晶を濾取した。これを水洗(20ml)後、乾燥して95mgを得た。これらを含わせDMF、エタノールの混合溶媒から再結晶することにより目的物380mgを得た。

#### 実施例7

1'-(4-クロロベンゾイルメチル)-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロー4'-ビペリジン)の製造:

4-クロロ- $\omega$ -ブロモアセトフェノン467mg、実施例18に記載の方法で得られる6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロー4'-ビペリジン・塩酸塩57.8mg、エタノール10mlおよびトリエチルアミン0.56mlを混合し、室温で一晩かきまぜた。析出した結晶を濾



取し、メタノール (5 ml)、水 (20 ml) で洗  
浄後、乾燥して目的物の粗結晶 6.92 g を得た。  
これを DMF、エタノールの混合溶媒から再結  
晶して目的物 3.90 g を得た。

#### 実施例 8.

N-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒ  
ドロキシエチル]-(6-クロロ-2-オキソ  
-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジ  
ン-4-スビロ-4'-ピペリジン) の製造:

実施例 7 に記載の方法で得られる N-(4-  
クロロベンゾイルメチル)-(6-クロロ-2-  
オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベン  
ズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン)  
6.50 g とエタノール 20 ml を混合し、室温で  
かきまぜつつ、ソジウムボロハイドライド 6.50  
g を加えた。一晩室温でかきまぜた後、析出  
した結晶をろ取し、エタノール 5 ml、水 20 ml で  
洗浄して目的物の粗結晶 5.17 g を得た。この  
うち 4.44 g を DMF、エタノールの混合溶媒  
から再結晶して 3.97 g の目的化合物を得た。

チル (5 ml) を加え、再度減圧濃縮した。得ら  
れた結晶残渣を酢酸エチル 2 ml でトリチュレ  
ート後、ろ取し、さらに酢酸エチル 3 ml で洗浄後、  
乾燥して 4.98 g を得た。得られたこれらの結  
晶のうち 8.00 g を次の還元反応に使用した。

N-(4-クロロベンゾイルメチル)-(2-  
オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベン  
ズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン)  
8.00 g、エタノール 80 ml、ソジウムボロハ  
イドライド 8.00 g を混合し、室温で一晩かき  
まぜた。反応液を減圧濃縮し、残渣にメタノ  
ール 10 ml を加え、再度減圧濃縮した。この結晶  
残渣を水 30 ml でトリチュレートし、ろ取した。  
これを水 20 ml で洗浄後、乾燥して目的物の粗  
結晶 5.85 g を得た。これを DMF、エタノ  
ールの混合溶媒から再結晶して 3.83 g の目的化  
合物を得た。

#### 実施例 10.

N-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒ  
ドロキシエチル]-(3-メチル-3,4-ジヒ

#### 実施例 9.

N-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒ  
ドロキシエチル]-(2-オキソ-3,4-ジヒ  
ドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-ス  
ビロ-4'-ピペリジン) の製造:

4-クロロ- $\omega$ -ブロモアセトフェノン 700  
mg、実施例 16 に記載の方法で得られる 2-オ  
キソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオ  
キサジン-4-スビロ-4'-ピペリジン・塩酸  
塩 7.64 g、エタノール 30 ml およびトリエチ  
ルアミン 0.84 ml を混合し、室温で一晩かきま  
ぜた。これを減圧濃縮後、残渣に水 20 ml を加  
え、固化させた。これをろ取し、水 40 ml で洗  
浄後、メタノール 5 ml を加え、結晶化させた。  
これをろ取し、メタノール 5 ml で洗浄後、乾燥  
して N-(4-クロロベンゾイルメチル)-  
(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-  
ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ピペリジ  
ン) 4.25 g を得た。他方、母液 (メタノール  
層) を減圧濃縮後、得られた油状残渣に酢酸エ

ドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ  
-4'-ピペリジン] の製造:

実施例 14 に記載の方法で得られる 3-メチ  
ル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノ  
ン-4-スビロ-4'-ピペリジン 4.63 g、 $\alpha$ -  
ブロモ-p-クロロアセトフェノン 4.67 g、  
トリエチルアミン 0.28 ml およびメタノール  
10 ml を混合し、室温で 4 時間かきまぜた。  
次にこの反応液に氷冷下、ソジウムボロハイド  
ライド 5.00 g を加え、かきまぜた。30 分後、  
さらに 5.00 g 加えた後、室温で一晩かきまぜ  
た。この反応液を減圧濃縮後、無機物を含む結  
晶残渣に水 10 ml を加え、トリチュレート後、  
ろ取した。これを水 20 ml で洗浄後、乾燥して  
目的物の粗結晶 7.22 g を得た。これを DMF、  
メタノールの混合溶媒から再結晶して 5.24 g  
の目的化合物を得た。

## 実施例 1

1'- ( 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシエチル )  
- ( 3 - メチル - 3,4 - ジヒドロ - 2 ( 1H ) -  
キナゾリノン - 4 - スピロ - 4' - ビペリジン )  
の製造 :

$\alpha$  - ブロモアセトフェノン 3.98g、実施例 4  
に記載の方法で得られる 3 - メチル - 3,4 - ジ  
ヒドロ - 2 ( 1H ) - キナゾリノン - 4 - スピ  
ロ - 4' - ビペリジン 4.63g、エタノール 5ml  
およびトリエチルアミン 0.28ml を混合し、室  
温で 5 時間かき混ぜた。この反応液を減圧濃縮  
した後、クロロホルム 10ml を加え、水洗 ( 5  
ml  $\times$  2 ) した。このクロロホルム溶液を減圧濃  
縮して油状残渣を得た。これにエタノール 10  
ml を加えて溶解した。このエタノール溶液を室  
温でかき混ぜつつソジウムボロハイドライド  
6.00g を加えた。これを室温で一晩かき混ぜ  
た。この反応液を減圧濃縮後、残渣に水 10ml  
を加え、析出した結晶を回収した。これを水洗  
( 20ml ) した後、乾燥して目的物の粗結晶

まぜつつソジウムボロハイドライド 8.60g を  
加えた。一晩室温でかき混ぜた後、減圧濃縮し  
て、得られた残渣に水 30ml を加えた。析出し  
た目的物の白色結晶を回収し、水洗 ( 20ml )  
後、乾燥して目的物 7.16g を得た。これを  
DMF、エタノールの混合溶液から再結晶して  
5.60g の目的化合物を得た。

## 実施例 3

1' - ベンジル - [ 3 - メチル - 3,4 - ジヒド  
ロ - 2 ( 1H ) - キナゾリノン - 4 - スピロ -  
4' - ビペリジン ] の製造 :

参考例 1 の方法により合成した 1 - ベンジル  
- 4 - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - アミノフェニル )  
ビペリジン 7.3g と酢酸エチル 12.5ml を混  
合し、室温でかき混ぜつつメチルイソシアネー  
ト 5.5ml を加えた。そのまま室温で一晩攪拌し  
た後、析出した 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ  
- 4 - [ 2 - ( N - メチルカルバモイル ) アミ  
ノフェニル ] ビペリジンの粗結晶を回収し、酢  
酸エチル 20ml で洗浄して 9.3g を得た。これ

3.60g を得た。これをエタノールから再結晶  
して 2.79g の目的化合物を得た。

## 実施例 2

1' - [ 2 - ( 3,4 - ジメトキシフェニル ) -  
2 - ヒドロキシエチル ] - [ 3 - メチル - 3,4  
- ジヒドロ - 2 ( 1H ) - キナゾリノン - 4 -  
スピロ - 4' - ビペリジン ] の製造 :

3,4 - ジメトキシ -  $\alpha$  - ブロモアセトフェノ  
ン 5.18g、実施例 4 に記載の方法で得られ  
る 3 - メチル - 3,4 - ジヒドロ - 2 ( 1H ) - キ  
ナゾリノン - 4 - スピロ - 4' - ビペリジン 4.63  
g、エタノール 5ml およびトリエチルアミン  
0.28ml を混合し、室温で 5 時間かき混ぜた。  
この反応液を減圧濃縮し得られた結晶残渣を水  
10ml でトリチュレート回収した。これを水洗  
( 20ml ) 後、乾燥して得られた 1' - ( 3,4 -  
ジメトキシベンゾイルメチル ) - ( 3 - メチル  
- 3,4 - ジヒドロ - 2 ( 1H ) - キナゾリノン  
- 4 - スピロ - 4' - ビペリジン ) の粗結晶に  
エタノール 20ml を加えた。これを室温でかき

酢酸エチルから再結晶して 6.74g の該化合  
物を得た。

1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 4 - [ 2 -  
( N - メチルカルバモイル ) アミノフェニル ]  
ビペリジンの物性値

融点 : 172.0 ~ 172.5°C

## 元素分析値

	H	C	N
計算値	7.42%	70.77%	1.238%
実測値	7.60%	70.99%	1.230%

次に 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 4 - [ 2  
- ( N - メチルカルバモイル ) アミノフェニル ]  
ビペリジン 1g と濃塩酸 20ml を混合し、64  
°C で 5 時間攪拌した。この反応液に氷水 60ml  
を加えた後、淡水酸化ナトリウム水溶液でアル  
カリ性に調整した。これをクロロホルム ( 20  
ml  $\times$  4 ) で抽出した後、有機層を飽和食塩水  
( 20ml  $\times$  2 ) で洗浄した。有機層を無水硫酸  
ナトリウムで乾燥後、溶液を濃縮して油状残渣  
を得た。これに酢酸エチル 1ml と n - ヘキサン

2 mlを加え、30分間室温に静置した。析出した結晶をさらに酢酸エチルとn-ヘキサンとの混合溶媒(1:2 v/v)6 mlで洗浄して1'-ベンジル-[3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ピペリジン]の6 gを得た。これをさらに酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒(1:2 v/v)から再結晶して0.4 gの目的化合物を得た。

## 実施例14

3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ピペリジンの製造:

## (A法)

実施例13の方法により合成した1'-ベンジル-[3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ピペリジン]1 gと酢酸177 μl, 水10 ml, メタノール20 mlおよび10%パラジウムカーボン270 mgを混合し、40℃で攪拌しつつ水素ガスを2時間45分吹き込んだ。次にパラジウムカー

ボンを除去した後、母液を濃縮して油状残渣を得た。

1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ピペリジンの物性値

融点: 117.0~119.2℃

## 元素分析値

	H	C	N
計算値( $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ )	6.58%	62.74%	10.97%
実測値	6.83%	62.91%	11.05%

次に1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ピペリジン8.27 gと規定塩酸22 ml, 水66 ml, メタノール132 mlおよび10%パラジウムカーボン2 gを混合し、40℃で攪拌しつつ10時間30分水素ガスを通じた。この反応液を濾過してパラジウムカーボンを除いた後、母液を減圧濃縮して4-ヒドロキシ-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-フェニル]ピペリジンの油状残渣を得た。これに12規定塩酸50 mlを加え3時間

ボンを除去した後、母液を濃縮して油状残渣を得た。これに水8 mlおよび1規定カセイソーダ水31 mlを加えた後、クロロホルム(6 ml×4)で抽出した。この有機層を飽和食塩水(8 ml×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、母液を濃縮して結晶残渣400 mgを得た。これをエタノールから再結晶して120 mgの目的化合物を得た。

## (B法)

参考例2の方法により合成した1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-[2-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジン38.32 gと酢酸エチル250 mlを混合し、攪拌しつつ室温下でメチルイソシアネート11 mlを加えた。

そのまま室温で一晩攪拌した後、析出した1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ピペリジンの粗結晶を濾取し、酢酸エチル170 mlで洗浄して29.9 gを得た。これを酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再

76℃で加熱攪拌した。この反応液を冷却下、濃カセイソーダ水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルム(100 ml×1, 50 ml×3)で抽出した。この抽出液を飽和食塩水(50 ml×3)で洗浄した後、減圧濃縮した。得られた油状残渣にメタノール10 mlを加えて再度減圧濃縮した。得られた3-メチル-3,4-ジヒドロ2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ピペリジンの粗結晶を酢酸エチル10 mlでトリチュレートし、濾取し、さらに酢酸エチル10 mlで洗浄して260 gを得た。母液からさらに同様の処理をすることにより0.56 gの目的化合物を得た。これはA法の化合物と同一の物性値を示した。

## 実施例15

1'-ベンジル-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ピペリジン)の製造:

参考例1の方法により合成した1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-[2-(2-アミノフェニル)

ビペリジン 3.95g とアセトニトリル 40 ml を混合し、室温で攪拌しつつ、1'-カルボニルジイミダゾール 4.54g を加えた。3時間室温で攪拌した後、さらに1'-カルボニルジイミダゾール 1.9g を付加し、2時間攪拌をつづけた。析出した目的物の粗結晶を濾取した後、アセトニトリル 10 ml で洗浄後、2.90g の目的物粗結晶を得た。他方濾液を減圧濃縮後、残液に水 (20 ml × 2) を加えてトリチュレートした後、メタノール 10 ml を加えて結晶化させた。これを濾取して 0.38g の目的物粗結晶を得た。両方の結晶を合わせてエタノールから再結晶して 2.62g の目的物を得た。

#### 実施例 16

2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ビペリジン・塩酸塩の製造:

実施例 15 の方法により合成した 1'-ベンジル-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ビペリ

合溶媒から再結晶して、1.8g の目的化合物を得た。

#### 実施例 18

6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ビペリジンの製造:

実施例 17 に示した方法により合成した 1'-ベンジル-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ビペリジン) 5g と 1,2-ジクロルエタン 50 ml を混合し、室温で攪拌しつつ、1M クロル炭酸ビニル/エーテル溶液 22.5 ml を加えた。さらに室温で1時間攪拌した後、4時間加熱還流した。さらに1M クロル炭酸ビニル/エーテル溶液 22.5 ml を加え、1時間還流した。この反応液を室温まで冷却した後、析出した原料の塩酸塩を濾過して除き、さらに1,2-ジクロルエタン 30 ml で洗浄した。この濾液を減圧濃縮し、得られた結晶残液を n-ヘキサン (10 ml × 4) でトリチュレートした後、濾

ジンを 73.6g、10% パラジウムカーボン 1.90g、水 7.4 ml、1規定塩酸 23.8 ml およびメタノール 142.8 ml を混合し、40℃で攪拌しつつ水素ガスを4時間30分吹き込んだ。次に、この反応液を濾過してパラジウムカーボンを除去した後、濾液を減圧濃縮して結晶残液 47.6g を得た。これをメタノールから再結晶して 1.88g の目的化合物を得た。

#### 実施例 17

1'-ベンジル-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ビペリジン) の製造:

参考例 2 の方法により合成した 1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ビペリジン 3.17g とアセトニトリル 30 ml を混合し、室温で攪拌しつつ、1'-カルボニルジイミダゾール 8.11g を加えた後、一晚攪拌した。次に析出した結晶を濾取し、水 50 ml で洗浄して目的物 2.5g を得た。これをジメチルホルムアミド-メタノールの混

取し、さらに n-ヘキサン 10 ml で洗浄した。得られた結晶を乾燥することにより、1'-ビニルオキシカルボニル-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ビペリジン) 3.75g を得た。

この化合物 1.84g をとり塩化メチレン 40 ml と混合した。この溶液に 5% 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 20 ml を加え室温で1時間静置した。これを減圧濃縮して得られた残液にエタノール 40 ml を加え 50℃ で1時間攪拌した。これを減圧濃縮して得られた結晶残液をエーテル (40 ml) エタノール (10 ml) でそれぞれトリチュレート、デカントしたのち、さらにエタノール 10 ml を加え濾過した。得られた結晶をさらにエタノール 10 ml で洗浄後、乾燥して目的化合物の粗結晶 1.0g を得た。これをエタノールから再結晶して 0.49g の目的化合物を得た。

## 実施例 19

1'-メチル- (6-クロロ-2-オキノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ピペリジン)の製造:

参考例3の方法により合成した1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジン1.69gを実施例15と同様に処理し、目的物の塩酸塩1.25gを得た。これをメタノールから再結晶して0.57gの目的物の塩酸塩を得た。

## 実施例 20

1'-メチル-[3-メチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ピペリジン]の製造:

参考例3の方法により合成した1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジン2.4gを実施例13と同様に処理し、1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ピペリジン2.52g

スピロ-4'-ピペリジン]・2塩酸塩の製造:

参考例3の方法により合成した1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジン4.8gをエチルイソシアネート2/3gで実施例13と同様に処理して、1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-エチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ピペリジン5.2gを得た。

これを次の反応にそのまま使用した。分析データ用に、この1.95gを酢酸エチルから2度再結晶して純品93mgを得た。

1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-エチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ピペリジンの物性値

融点: 177.0~178.5℃

元素分析値

	H	C	N
計算値	7.11%	57.78%	13.48%
実測値	7.29%	57.86%	13.24%

次に1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-

を得た。これを次の反応にそのまま使用した。分析データ用に、この200mgを酢酸エチルから再結晶して純品106mgを得た。

1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ピペリジンの物性値

融点: 161.2~163.1℃

元素分析値

	H	C	N
計算値 (C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O)	6.90%	54.81%	13.70%
実測値	6.73%	54.74%	13.53%

次に1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ピペリジン2.5gをさらに実施例1と同様に処理して目的物の2塩酸塩1.17gを得た。これをメタノールから再結晶して0.48gの目的物の2塩酸塩を得た。

## 実施例 21

1'-メチル-[3-エチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-

(N-エチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ピペリジン3/2gをさらに実施例1と同様に処理して目的物の2塩酸塩1.2gを得た。これをメタノール-酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して0.90gの目的物を得た。

## 実施例 22

1'-メチル-[3-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ピペリジン]の製造:

参考例3の方法により合成した1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジン0.96gと酢酸エチル6mlを混合し、室温で攪拌しつつフェニルイソシアネート0.43mlを3時間かけて加えた。そのまま室温で一晩攪拌した後、析出した1'-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-フェニルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ピペリジンの粗結晶をろ取し、酢酸エチル10mlで洗浄して1.3gを得た。これを次の反応にそのまま使用した。分析データ用に、この570mgを酢酸エ

テル、メタノールの混合溶媒から再結晶して純品180mgを得た。

1-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-フェニルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ピペリジンの物性値

融点: 179.2~180.8℃

元素分析値

	H	C	N
計算値	6.16%	63.42%	11.68%
実測値	6.14%	63.51%	11.64%

次に1-メチル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-フェニルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]ピペリジン1.10gをさらに実施例13と同様に処理して目的物の粗結晶0.90gを得た。これをメタノールから2回再結晶を繰り返して0.48gの目的化合物を得た。

実施例23

1'-メチル-3'-ブromo-[3-メチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン-4-スピロ-4'-ピペリジン]

元素分析値

	C	H	N
計算値	60.10%	6.49%	15.02%
実測値	59.94%	6.54%	14.85%

次に1-メチル-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン300mgと酢酸2.5mlを混合し、15~20℃で攪拌しつつ滴下した。つ、45分かけて1M臭素-酢酸溶液1.6mlを加え、滴下終了後さらにこの温度で3時間攪拌した後、反応液を氷水40mlにあげた。この水溶液に炭酸水素ナトリウムを加えてpH8に調整した後、酢酸エチル(20ml×3)で抽出した。この有機層を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して目的物の粗結晶残液312mgを得た。これを酢酸エチルから再結晶して純品109mgを得た。

の製造:

参考例4の方法により合成した1-メチル-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン891mgと酢酸エチル6mlを混合し、室温で攪拌しつつメチルイソシアネートの26mlを加えた。

さらに2時間室温で攪拌した後、析出した1-メチル-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリジンの粗結晶を濾取し、酢酸エチル8mlで洗浄、乾燥して532mgを得た。他方、母液を減圧濃縮して得られた結晶残液を酢酸エチル1mlでトリチュレートして濾取し、酢酸エチル1mlで洗浄、乾燥してさらに180mgを得た。これらの粗結晶を酢酸エチルから再結晶して純品575mgを得た。

1-メチル-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-5-クロロ-フェニル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリジンの物性値  
融点 157.0~158.8℃

実施例24

1'-(1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)エチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ピペリジン)の製造

3,4-ジメトキシ-α-ブromoプロピオフェノン2.73g, 実施例16に記載の方法で得られる2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ピペリジン・塩酸塩2.55g, ヨウ化ナトリウム1.50g, エタノール50ml及びトリエチルアミン6.16mlを混合し、室温で6日間かきまぜた。析出した結晶を濾取し、エタノール、水で洗浄し、乾燥して目的物2.77gを得た。このうち200mgをエタノールから再結晶して純品94mgを得た。

実施例25

スレオ-1'-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ピペリジン)の製造

1'-(1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)エチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-

ビペリジン) 1.23 g と無水テトラヒドロフラン (THF) 60 ml を混合し、室温でかきまぜつつ、1 M L-セレクトライド-THF 溶液 9 ml を加えた。1 時間後、反応液に水 2 ml を加え、ついで減圧濃縮した。残渣に水 25 ml を加え、析出した結晶を濾取した。これをエタノールから再結晶して目的物 1.10 g (88.8%) を得た。

#### 実施例 26

エリスロ-1'-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-[2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン] の製造

1'-[1-(3,4-ジメトキシベンズイル)エチル]-[2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン) 1.23 g, 1 規定塩酸 3 ml, 水 7.5 ml, メタノール 15 ml, 及び 10% Pd-C 200 mg を混合し、40℃でかきまぜつつ、水素ガスを 2 時間通じた。ついで濾過により触媒を除いた後、濾液を減圧濃縮した。結晶残渣を少量のメタノールに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性にした後、クロロホルム抽出した。抽出液を減圧濃縮することにより目的物の結晶

#### 実施例 29

1'-[1-(3,4,6-トリメトキシベンズイル)エチル]-[2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン] の製造

実施例 24 と同様にして、3,4,6-トリメトキシ- $\alpha$ -ブロモプロピオフェノンと 2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン・塩酸塩から目的物を得た。

#### 実施例 30

スレオ-1'-[2-(3,4,6-トリメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-[2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン] の製造

1'-[1-(3,4,6-トリメトキシベンズイル)エチル]-[2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン) 1.32 g を実施例 25 と同様にして処理することにより目的物 838 mg (63.2%) を得た。

#### 実施例 31

エリスロ-1'-[2-(3,4,6-トリメト

820 mg を得た。これをエタノールから 2 回再結晶して純品 620 mg を得た。

#### 実施例 27

1'-[1-(3,4,5-トリメトキシベンズイル)エチル]-[2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン] の製造

実施例 24 と同様にして、3,4,5-トリメトキシ- $\alpha$ -ブロモプロピオフェノンと 2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン・塩酸塩から目的物を得た。

#### 実施例 28

スレオ-1'-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-[2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン] の製造

1'-[1-(3,4,5-トリメトキシベンズイル)エチル]-[2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン) 1.32 g を実施例 25 と同様にして処理することにより目的物 975 mg (73.5%) を得た。

キシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-[2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン] の製造

1'-[1-(3,4,6-トリメトキシベンズイル)エチル]-[2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン) 1.1 g と EtOH 30 ml を混合し、これを室温でかきまぜつつ NaBH<sub>4</sub> 945.8 mg を付加した。一晩、室温でかきまぜた後、反応液を減圧濃縮し、水を加え、クロロホルム抽出した。抽出液を減圧濃縮後、えられた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-200, AcOEt) により目的物 (エリスロ体) 257 mg 及びスレオ体 661 mg を得た。目的物をエタノールから再結晶して純品 200 mg を得た。

#### 実施例 32

1'-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-[2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン] の製法

3,4,5-トリメトキシ- $\omega$ -ブロモアセトフェノン 867 mg (3 mmol), 2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-

4-スビロ-4'-ビペリジン・塩酸塩 764 mg, トリエチルアミン 0.84 ml 及びエタノール 20 ml を混合し、室温で一晩かきまぜた。この反応液に  $\text{NaBH}_4$  1g を加えた後、更に一晩室温でかきまぜた。析出した結晶を濾取し、メタノール、水で洗浄し、目的物の粗結晶 482 mg を得た。他方、母液を濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解後、水洗した。これを減圧濃縮して得た油状残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200, Acobit）にかけて更に 93 mg を得た。これらをあわせてエタノールから再結晶して 465 mg を得た。

## 実施例 33

1'-(2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン) の製法  
3-アセトキシ-4-メトキシ- $\alpha$ -ブロモアセトフェノン 1.82 g (6.3 mmol), 2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン・塩酸塩 1.53 g, トリエチルアミン 1.68 ml 及びエタノール 30 ml を室温で一晩かきまぜた。この反応液を減圧濃縮後、水を加え、析出した結晶を濾取し、乾燥して 1'-(3-ヒドロキシ-

4-メトキシベンゾイルメチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン) の粗結晶 1.78 g を得た。このうち、1g をエタノール 50 ml と混合し、室温でかきまぜつつ  $\text{NaBH}_4$  1.0 g を加えた。一晩かきまぜた後、反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、析出した目的物の結晶を濾取した。これを DMF, エタノールから再結晶して純品 307 mg を得た。

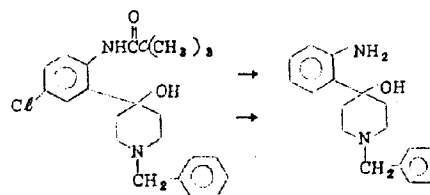
## 実施例 34

1'-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-エチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン) の製造

1'-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン) 1g, トリフロロ酢酸 20 ml 及びトリエチルシラン 1g を混合し、室温で一晩かきまぜた。この反応液を減圧濃縮後、残渣に水 30 ml を加え、炭酸ナトリウムでアルカリ性にした後、クロロホルム抽出した。抽出液を減圧濃縮して得られた結晶残渣をエタノールから再結晶して目的物の白色結晶 811 mg を得た。

## 参考例 1

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノフェニル)ビペリジンの製造:



1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-ビパロイルアミノ-5-クロロ-フェニル)ビペリジン 50 g と 10% パラジウム・カーボン 25 g、水酸化ナトリウム 10 g およびエタノール 1 l を混合し、室温で攪拌しつつ水素ガスを 10 時間 30 分吹き込んだ。ここでさらに 10% パラジウム・カーボン 25 g を付加し、19 時間水素ガスを吹き込み続けた。シリカゲル薄層クロマトより原料が消失したことを確認した後、反応を止め、パラジウム・カーボンを濾去した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣に 2 規定の硫酸 750 ml を付加し、3 日間加熱還流した。この反応液を濃水酸化ナトリウム水溶液で pH を 10 に調整した後、析出した不溶物を濾取した。これを水 100 ml で洗浄した後、



クロロホルム400mlに溶解した。この溶液を水洗(100ml×4)した後、乾燥して減圧濃縮した。得られた油状残渣(31.8g)に酢酸エチル6mlを加え、再度減圧濃縮した。この残渣にn-ヘキサン30mlを加えることにより、目的物を結晶化した。これを濾取し、n-ヘキサン150mlで洗浄、乾燥して目的物の粗結晶14.4gを得た。これをn-ヘキサン、酢酸エチルの混合溶媒(3:1v/v)から再結晶して10.4gの目的化合物を得た。

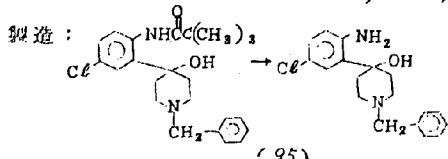
融点 121.0~122.5℃

元素分析値

	H	C	N
計算値	7.85%	76.56%	9.92%
実測値	7.95%	76.60%	9.97%

参考例2

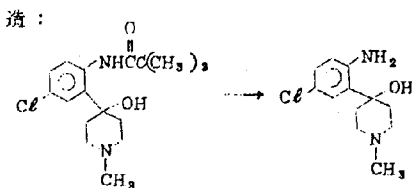
1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジンの



	H	C	N
計算値	6.68%	68.24%	8.84%
実測値	6.96%	68.41%	8.57%

参考例3

1-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジンの製



1-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-ピバロイルアミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジン9.9gと2規定硫酸150mlを混合し、54時間加熱還流した。この反応液を濃水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整した後、酢酸エチル(100ml×4)で抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮した。得られた結晶残渣にn-ヘキサン20mlを加えトリチュレートした後、濾取しさらにn-ヘキ

サン100mlで洗浄、乾燥して目的物の粗結晶4.9gを得た。これを酢酸エチルから再結晶して純品1.91gを得た。

融点 199.5~200.5℃

元素分析値

(.96)

サン100mlで洗浄、乾燥して目的物の粗結晶4.9gを得た。これを酢酸エチルから再結晶して純品1.91gを得た。

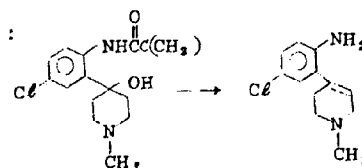
融点 199.5~200.5℃

元素分析値

	C	H	N
計算値	59.62%	7.09%	11.59%
実測値	59.76%	7.21%	11.38%

参考例4

1-メチル-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジンの製造:



1-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-ピバロイルアミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジン30.7gと2規定硫酸300mlを混合し、72時間加熱還流した。この反応液を濃水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整した後、酢

酸エチル (200 ml × 3) で抽出した。この抽出液を飽和食塩水 (100 ml × 2) で洗浄した後、乾燥して減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル 50 ml を加え、析出した 1-メチル-4-ヒドロキシ-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジンをさらに石油エーテル 50 ml で洗浄して 5.1 g を得た。

次にこれらの母液を集めて濃縮した残渣に酢酸エチル 25 ml を加えて溶解した後、n-ヘキサンを適量加えて、さらに 1-メチル-4-ヒドロキシ-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジンを析出させた。これを母液として 2.3 g を得た。母液を減圧濃縮して得た残渣を少量のクロロホルムに溶解した後、内径 6 mm のカラムにワコーゲル C-200 [和光純薬社製] 18/8 をクロロホルムに懸濁させてつくったカラムにチャージした。クロロホルム 2 l で溶出した後、さらにクロロホルム-メタノール 3 l (20:1 v/v) で溶出することにより目的物を含むフラクションを得た。

このフラクションを減圧濃縮した後、酢酸エチル (25 ml)、n-ヘキサン (25 ml) を加え、さらに減圧濃縮した。室温に 2 時間放置した後、結晶した残渣に n-ヘキサン 5 ml を加え、トリチュレートして母液とした。これを n-ヘキサン 25 ml で洗浄して 1-メチル-4-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン 4.96 g を得た。このものは次の反応に使用できる純度であつたが、このうち 200 mg を酢酸エチル (0.2 ml) と石油エーテル (0.5 ml) の混合溶媒から再結晶して純品 6.35 g を得た。

融点 75.0 ~ 76.4 °C

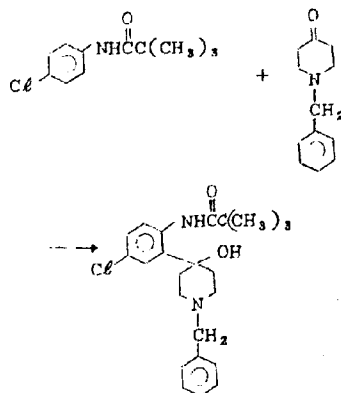
元素分析値

	H	C	N
計算値	6.78%	64.71%	12.57%
実測値	6.87%	64.71%	12.44%

参考例 5

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-ビバロイルアミノ-5-クロロ-フェニル)ピ

ペリジンの製造:



1-ビバロイルアミノ-4-クロロベンゼン 3.18 g と無水テトラヒドロフラン 750 ml を混合し、窒素気流下で -5 °C から 0 °C で攪拌しつつ 15% n-ブチルリチウム 240 ml を 35 分間で滴下した。滴下終了後、さらに 0 °C で 2 時間攪拌した後、1-ベンジル-4-ビバロイルアミノ-5-クロロ-フェニル 30 g を無水テトラヒドロフラン 45 ml に溶解した液を 0 ~ 3 °C で 1 時間で滴下した。さらに 3 時間 0 °C で攪拌した後、冷却をやめ室温で終夜攪拌した。この反応液を氷水 1 l にあ

け、有機層を分離し、さらに飽和食塩水で洗浄した後、乾燥して減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルクロマト (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:4、ついで酢酸エチルのみ) をかけることにより、目的物の粗結晶 2.31 g を得た。

これを酢酸エチルと n-ヘキサンの混合溶媒 (14:25 v/v) から再結晶することにより目的化合物 1.67 g を得た。

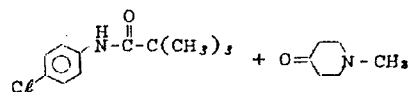
融点 202.0 ~ 202.7 °C

元素分析値

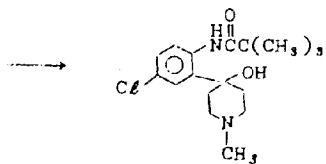
	H	C	N
計算値	7.29%	68.90%	6.99%
実測値	7.38%	68.85%	7.08%

参考例 6

1-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-ビバロイルアミノ-5-クロロ-フェニル)ピペリジンの製造:



減圧濃縮して目的物の粗結晶 1.3 g を得た。これをメタノールから再結晶して純品 0.52 g を得た。



1-ピバロイルアミノ-4-クロロベンゼン 2/2 g と無水テトラヒドロフラン 60 ml を混合し、窒素気流下で $-5^{\circ}\text{C}$ ～ $0^{\circ}\text{C}$ で攪拌しつつ 1.5 g n-ブチルリチウム / 6 ml を 15 分間で滴下した。滴下終了後さらに $0^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した後、1-メチル-4-ピペリドン 1.13 g を無水テトラヒドロフラン 3 ml に溶解した液を $0^{\circ}\text{C}$ 付近で 1 時間で滴下した。さらに 2 時間 $0^{\circ}\text{C}$ で攪拌した後、冷却をやめ室温で終夜攪拌した。この反応液を氷水 200 ml にあけ、濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層をさらに 1 規定塩酸 60 ml で逆抽出した後、水層をすべて合わせた。これを水酸化ナトリウムでアルカリ性にした後、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水洗後、

特許出願人 (102) 協和醸酵工業株式会社

代表者 木下 祝郎

